

DIE VERÄNDERUNG DER AKTIVITÄTEN
MUSKELSPEZIFISCHER ENZYME IM SERUM
IM ZUSAMMENHANG MIT DER INTRAMUSKULÄREN
VERABREICHUNG VON MEDIKAMENTEN BEI HUNDEN

WOLFGANG ZINK

1978
—

Aus der Medizinischen Tierklinik
des Fachbereichs Tiermedizin der Universität München

Lehrstuhl für Innere Krankheiten des Pferdes und der kleinen Haustiere
und für Gerichtliche Tiermedizin

Kommissarischer Vorstand : Professor Dr. G. Dirksen

Arbeit angefertigt unter Leitung von Herrn Professor Dr.H.Kraft

DIE VERÄNDERUNG DER AKTIVITÄTEN MUSKELSPEZIFISCHER
ENZYME IM SERUM IM ZUSAMMENHANG MIT DER INTRAMUSKULÄREN
VERABREICHUNG VON MEDIKAMENTEN BEI HUNDEN



I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
des Fachbereichs Tiermedizin
der Ludwig - Maximilians - Universität München

von Wolfgang Zink
aus
Bayreuth
München 1978



Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Tiermedizin
der Universität München

Dekan: Prof. Dr. H. Kräußlich

Referent: Prof. Dr. H. Kraft

Korreferent: Prof. Dr. H. Bostedt

Tag der Promotion: 28. Juli 1978

INHALTSVERZEICHNIS

Verzeichnis der Tabellen

Verzeichnis der Abkürzungen

I. Einleitung

II. Theoretischer Teil

1. Chemie der Enzymaktivitäten

2. Ziel der Arbeit

III. Experimenteller Teil

3.1 Blutentnahme

3.2 Verwendete Pharmaka

3.3 Geräte

3.4 Methodenbeschreibung

3.5 Maßeinheit

3.6 Reaktionsweise der einzelnen Enzyme

3.6.1 GOT

3.6.2 GPT

3.6.3 CK

3.6.4 LDH

3.6.5 α -HBDH

3.6.6 GLDH

3.7 Normalbereiche

3.7.1 CK

3.7.2 LDH

3.7.3 GOT

3.7.4 GPT

3.7.5 γ -GT

3.7.6 AP

3.7.7 GLDH

3.8 Qualitätskontrolle

IV. Versuche mit verschiedenen Arzneimitteln

- 4.1 Material
- 4.2 Ergebnisse
- 4.3 Ergebnisse nach Injektion von physiologischer NaCl 0,9 %ig
- 4.4 Ergebnisse nach Injektion von Chloramphenicol 20 %ig
- 4.5 Ergebnisse nach Injektion von Catosal
- 4.6 Ergebnisse nach Injektion von Vitamin ADE oleosum
- 4.7 Diskussion der Ergebnisse
- V. Zusammenfassung
- VI. Literaturverzeichnis

Verzeichnis der Tabellen

Tab. 1	Normbereiche für die Enzyme GOT, GPT, γ -GT, Alkalische Phosphatase (AP)
Tab. 2	Enzymmuster vor und nach Injektion von physiologischer NaCl
Tab. 3	Enzymmuster vor und nach Injektion von Chloramphenicol
Tab. 4	Enzymmuster vor und nach Injektion von ADE - Vitamin oleosum
Tab. 5	Enzymmuster vor und nach Injektion von Catosal
Tab. 6	Mittelwert, Streuung und range der Enzymmuster vor und nach Injektion von physiologischer NaCl
Tab. 7	Mittelwert, Streuung und range der Enzymmuster vor und nach Injektion von Chloramphenicol
Tab. 8	Mittelwert, Streuung und range vor und nach Injektion von ADE - Vitamin oleosum
Tab. 9	Mittelwert, Streuung und range vor und nach Injektion von Catosal

Verzeichnis der Abkürzungen

GOT	Glutamat Oxalat Transaminase
GPT	Glutamat Pyruvat Transaminase
GLDH	Glutamat Dehydrogenase
CK	Creatin - Kinase
α - HBDH	α - Hydroxybutyrat- Dehydrogenase
LDH	Lactat - Dehydrogenase
AP	Alkalische Phosphatase
γ -GT	Glutamyl- Transferase

I. EINLEITUNG

Die Untersuchung der Enzymaktivitäten im Serum hat in den letzten Jahren außerordentlich an Bedeutung gewonnen. Sie ist mit dem Fortschreiten der klinischen Untersuchungsmethoden vor allem in der Kleintierklinik ein fester Bestandteil geworden. Dort soll sie die Diagnose festgestellter Erkrankungen differenzieren und festigen helfen. An der Medizinischen Tierklinik in München sind in weitergehenden Untersuchungen jedoch Enzymaktivitäten im Verlauf durchgeführter Behandlungen analysiert worden, die den Schluß zulassen, daß durch intramuskuläre Injektionen Muskelschäden auftreten, die Aktivitätszunahmen muskelspezifischer Enzyme im Serum zeigen.

In der vorliegenden Arbeit soll an Hunden einer Beagle - Zucht untersucht werden, welchen Einfluß injizierte Pharmaka auf die Aktivitäten muskelspezifischer Enzyme haben. Hierbei ist zu unterscheiden, ob mögliche Aktivitätsvermehrungen - oder Senkungen durch die Muskelschädigung oder das injizierte Medikament hervorgerufen werden.

In einer Nebenuntersuchung wurden für die GOT, GPT, AP, γ -GT und GLDH an 56 gesunden Hunden der Beagle - Zucht die Normbereiche mit den optimierten Standardmethoden erstellt.

II. LITERATUR

1. Allgemeines über Enzyme

Enzyme sind Proteine der lebenden Zelle mit katalytischer Aktivität. Sie können ihre Substrate spezifisch aktivieren.(2) Chemisch gehören sie alle zu den hochmolekularen, thermolabilen Proteinen oder Proteiden, die fast alle chemischen Umsetzungen im tierischen Organismus, die unter dem Begriff Stoffwechsel zusammengefaßt werden, bewirken (17).

Der Hinweis auf die spezifische Aktivierung des Substrates besagt, daß jedes Enzym nur einen einzigen chemischen Reaktionstyp, bzw. den Umsatz nur eines einzigen Substrates katalysiert. Katalyse wiederum besagt, daß die Geschwindigkeit einer Reaktion beträchtlich erhöht wird.(3,13).

Zur Bestimmung der katalytischen Wirkung von Enzymen muß man also die Geschwindigkeit chemischer Reaktionen messen. Grundsätzlich sind alle Enzymreaktionen reversibel, das heißt, sie können sowohl von links nach rechts, als auch von rechts nach links ablaufen.

Zur Bestimmung werden jedoch die Bedingungen so gewählt, (Substratkonzentration, pH usw.) daß das Gleichgewicht ganz auf der einen Seite liegt. Die Analytik mit Hilfe von Enzymen setzt voraus, daß man die in der lebenden Zelle ablaufenden Stoffwechselreaktionen ins Reagenzglas(invitrobestimmung) übertragen kann. Wenn man die Enzyme als reine Reagenzien zur Verfügung hat, kann man die durch sie katalysierten Stoffwechselreaktionen dazu verwenden, die in diesen Reaktionen umgesetzten Substanzen analytisch zu verfolgen.

Wenn z.B. das Enzym Lactat-Dehydrogenase in der Zelle das Redox-Gleichgewicht zwischen Brenztraubensäure und Milchsäure aufrecht erhält, so kann man dasselbe Enzym dazu verwenden, Brenztraubensäure im Reagenzglas ineinander Überzuführen und ihre Konzentration anhand gut meßbarer Reaktanten zu bestimmen. (2,13,7). Der darzustellende und zu messende Serumenzymspiegel setzt sich aus zwei sich addierenden Komponenten zusammen.

Die eine wird durch den Übertritt des Enzyms aus der Zelle in das Blut und die zweite durch die bereits im Blut vorhandenen, aber noch nicht abgebauten und eliminationsfähigen Enzyme gebildet. (3).

Zu einem unphysiologischen Austritt zellulärer Enzyme in das Plasma kommt es einerseits bei Permeabilitätsstörungen der Zellmembran, die ihre Ursachen im psycho-vegetativen Bereich haben, andererseits bei Zellnekrosen als Folge von Erkrankungen der betroffenen Organe. Da sich die einzelnen Organe und Gewebe durch ihre Enzymmuster unterscheiden, lassen die vermehrt im Serum auftretenden Enzyme Rückschlüsse auf die betroffenen Organe und den Grad der Schädigung zu (8).

Die zellulären Enzyme erfüllen ihre physiologische Aufgabe ausschließlich in den Zellen. Ihr Konzentrationsgefälle zum extrazellulären Raum ist sehr groß. So hindern ständig in den Zellmembranen ablaufende, energieverbrauchende Vorgänge die Enzyme an der Passage in den extrazellulären Bereich. Der Austritt zellulärer Enzyme aus den Zellen führt zu einer Steigerung der Enzymkonzentration im extrazellulären Raum und damit zu einer Steigerung der Serumenzymaktivitäten (17). Die meisten Zellenzyme, deren Bestimmung für die medizinische Diagnostik bedeutend ist, gehören zu den Grundstoffwechselketten; d.h. daß sie in allen Zellen des Organismus vorhanden sind. Aus den Organverteilungsmustern ersieht man, daß nicht nur die absolute Höhe der Enzymaktivitäten von Organ zu Organ verschieden ist, sondern auch das quantitative Verhältnis der einzelnen Enzyme untereinander. (15).

Dabei ist für die Eignung eines Enzyms zur Organdiagnostik die Tatsache Voraussetzung, daß es ausschließlich oder überwiegend in dem speziellen Organ vorkommt. Zu diesen Enzymen zählt vor allem die CK, die nur in der quergestreiften Muskulatur größere Aktivitäten aufweist.

Neben der unterschiedlichen Enzymkonzentration in den Organen, weist auch ihre Verteilung in den Zellen selbst Unterschiede auf. Damit lassen sich aus den gemessenen Aktivitäten z.B. der GOT, die im Zytoplasma und in den Mitochondrien lokalisiert ist, bei Mitochondrienschäden Schlüsse auf den Grad einer Zellschädigung ziehen(8).

Diese Enzymverteilung ist bei den einzelnen Tierarten und beim Menschen unterschiedlich. So finden wir die höchste GPT-Aktivität bei Mensch, Hund und Katze in der Leber.. Mit großem Abstand folgen Niere und Herzmuskel. Beim Pferd liegt dagegen die höchste Aktivität in der Skelettmuskulatur und nur zu 20% in der Leber. Hieraus folgt, daß die GPT beim Pferd zur Leberdiagnostik nicht herangezogen werden kann(11)

Die GOT kommt beim Hund vor allem im Herzmuskel vor, während bei Mensch und Katze die größte Aktivität in der Leber gefunden wird.

2. Normbereiche.

Die aus der Literatur vorliegenden Arbeitswerte sind je nach Erstellungsort unterschiedlich. So gibt z.B. bei der LDH HAnnover 7,6-62,8 (U/l) und München 31-148 (U/l) nach optimierten Methoden an(6).

Da in der Beagle-Zucht das Hundematerial einheitlich gehalten wird, an welchem die folgenden Versuche durchgeführt wurden, bot sich die Erstellung einer eigenen Normwertuntersuchung an. Hier zeigte sich, daß sich die GOT zwischen 9,5-19 U/l, die GPT zwischen 17,5-35,5 U/l, die g-GT zwischen 1,0-6,0 U/l, die AP zw. 70-203 U/l und die GLDH zwischen 1,8-12,2 U/l bewegen.

	GOT	GPT	γ -GT	AP	GLDH
N	46	46	32	32	37
$\bar{x}$ U/l	13,8	25,5	2,11	145	5,48
S	2,08	5,30	1,31	37,9	2,44
RANGE U/l	9,5 - 19	17,5 - 35,5	1,0 - 6,0	70 - 203	1,8 - 12,2

Tab. 1 Normbereiche für die Enzyme GOT, GPT, γ -GT, Alkalische Phosphatase (AP) und GLDH mit den optimierten Standardmethoden nach den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie.

III. EXPERIMENTELLER TEIL

3.1 Blutentnahme

Bei allen Hunden wurden jeweils 10 ccm Blut aus der vena jugularis mit Einmalkanülen der Firma Terumo (1,2 x 38 mm) entnommen.

Als Auffanggläser wurden Ammoniumheparinatgläschen der Firma Sarstedt verwendet.

Die Sedimentation des Plasmas wurde bei 3000 Upm in einer Kühlzentrifuge durchgeführt.

Anschließend wurden die Plasmen bei -20°C tiefgefroren, ehe sie dann seriell bei $+25^{\circ}\text{C}$ aufgetaut und sofort abgearbeitet worden sind.

Die Blutentnahme erfolgte erstmals 24 Stunden vor Injektion, dann nochmals 1 Stunde vor und 1 Stunde, 6 Std. bzw. 24 Std. nach Injektion.

3.2 Verwendete Pharmaka

Zur Injektion gelangten die Pharmaka physiologische Kochsalzlösung 0,9 %ig, Catosal, Chloramphenicol und das Vitamin ADE oleosum.

3.3 Geräte

Die Transaminasen GOT und GPT, sowie die Enzyme CK, LDH und α -HBDH wurden an dem Enzym-Automat 2086 mit Rechner und Drucker der Firma LKB durchgeführt. Die GLDH wurde an einem Eppendorf-Linienphotometer mit Wechselauswahl, Rechner und Drucker bestimmt,

3.4 Methodenbeschreibung

Die zur Durchführung der Enzymbestimmungen verwendeten Methoden richteten sich durchweg nach den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie, d.h., daß nur optimierte Standardmethoden zur Analytik herangezogen wurden(14,15)

Im einzelnen fanden die Testkombinationen folgender Firmen Anwendung:

3.4.1 GOT, GPT, CK, LDH Boehringer, Mannheim

3.4.2 AP, GLDH Merck, Darmstadt

3.5 Maßeinheit

Als Maßeinheit wurde das international gültige Unit/Liter (U/l) verwendet.

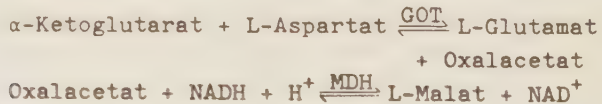
Ein U bezeichnet die Enzymaktivität die μ Mol Substrat in einer Minute bei genau definierten Testbedingungen (25 °C, pH Optimum usw.) umsetzt.(2)

1 U/l = 1 μ mol (Substrat) x min. x Liter $^{-1}$ (25°C)

3.6 Reaktionsweise der einzelnen Enzyme

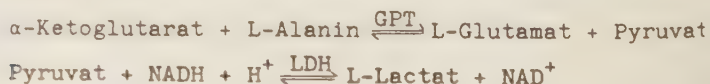
3.6.1 Glutamatoxalattransaminase (GOT)

Testprinzip:



3.6.2 Glutamatpyruvattransaminase (GPT)

Testprinzip:



3.6.3 Creatinkinase (CK)

Testprinzip:

Creatinphosphat + ADP $\xrightarrow{CK}$ Creatin + ATP

Glucose + ATP $\xrightarrow{HK}$ Glucose -6-P + ADP

Glucose - 6-P + NADP $\xrightarrow{+G6P-DH}$ Gluconat-6-P + NADPH + H⁺

3.6.4 Lactat-Dehydrogenase (LDH)

Testprinzip:

Das Enzym katalysiert die Reaktion:

Pyruvat + NADH + H⁺ $\xrightarrow{LDH}$ Lactat + NAD⁺

3.6.5 α-Hydroxybutyrat-Dehydrogenase (α-HBDH)

Testprinzip:

α-Ketobutyrat + NADH + H⁺ $\xrightarrow{\alpha-HBDH}$ α-Hydroxybutyrat
+ NAD⁺

3.6.6 Glutamat-Dehydrogenase (GLDH)

Testprinzip:

Das Enzym katalysiert die Reaktion:

α-Ketoglutarat + NADH₂ + NH₄⁺ $\xrightarrow{GLDH}$ L-Glutamat
+ NAD + H₂O + H⁺

3.7 Normalbereiche

Für die Enzyme CK und LDH wurden die bereits mit den optimierten Standardmethoden ermittelten Normalbereiche zugrunde gelegt (6,1).

Für die GOT, GPT, AP, γ -GT und GLDH wurden eigene Normwerte mit den international gültigen optimierten Standardmethoden ermittelt (12).

Die zur Normbereichserstellung herangezogenen Hunde der Beagle-Rasse hatten durchweg ein Lebensalter von 9 Monaten. Es handelte sich hierbei um weibliche Hunde. Sie wurden alle in dem gleichen Stall unter einheitlichen Bedingungen gehalten.

Die Futteraufnahme erfolgte ad libidum. Bei dem verwendeten Futter handelt es sich um das Labor-Tierfutter Z 43 der Firma Zahn, Hockenheim.

Die bei den obengenannten Hunden ermittelten Normwerte sind der Tabelle 1 zu entnehmen.

- 3.7.1 CK: bis 50 U/l
- 3.7.2 LDH: bis 100U/l
- 3.7.3 GOT: 9,5 - 19 U/l
- 3.7.4 GPT: 17,5 - 35,5 U/l
- 3.7.5 γ -GT: 1,0 - 6,0 U/l
- 3.7.6 AP : 70 - 203 U/l
- 3.7.7 GLDH: 1,8 - 12,2U/l

3.8 Qualitätskontrolle

Sämtliche Enzymuntersuchungen wurden der statistischen Qualitätskontrolle unterworfen. Im einzelnen wurden die kommerziellen Kontrollseren Monitrol[®] I, Monitrol[®] II und Enzatrol der Firma Merz + Dade, GmbH, München verwendet. Es handelt sich hierbei um sogenannte Richtigkeitskontrollproben, deren Sollwert bekannt ist. Sämtliche Kontrollwerte bewegten sich in dem von Referenzlaboratorien erstellten Vertrauensbereich. (4,5,9)

IV. Versuche mit verschiedenen Arzneimitteln

4.1 Material

(Methodik wie bei den "Normalbereichen")

Die vorliegenden Enzymwerte wurden an Beagels ermittelt, die in der Firma Wiga, Versuchstierzucht, Sulzfeld im Grabfeld unter absolut gleichen Bedingungen gehalten werden.

Das Alter der Tiere schwankte in den einzelnen Versuchsgruppen zwischen 1 und 4 Jahren, wobei die einheitlichsten Werte bei den jungen Hunden bis zu 2 Jahren gefunden wurden.

Diese Tatsache zeigte sich sehr eindrucksvoll, als bei der Normwerterstellung für die GOT, GPT, AP, -GT und GLDH nach den optimierten Methoden eine sehr indifferente Gruppe untersucht wurde, bei der auch ältere Hunde (4 - 6 Jahre) einbezogen wurden. Hier zeigte sich dann ausgesprochen pathologische Enzymmuster, die gerade bei der GPT, der AP und der GLDH auf erhebliche Lebererkrankungen schließen ließen. Die älteren Hunde waren bereits gegen Demodikose mit dem Präparat "Ectoral" behandelt, welches zu chronischen Lebererkrankungen führen kann. Eine Geschlechtsdifferenzierung bei der Normbereichserstellung war nicht möglich, da ausschließlich weibliche Hunde verwendet wurden.

Hierbei muß auch auf die Fütterung eingegangen werden. Die Hunde werden ausschließlich mit dem Labortierfutter der Firma Zahn, Hockenheim, gefüttert, welches in gewissem Maße als einseitig bezeichnet werden muß. Hervorstechend ist der relativ hohe Fettgehalt, der auf längere Dauer die Leber zwangsläufig im Sinne einer chronischen Fettleber belasten muß.

Zusammensetzung des Labortierfutters Z 43

Soja-Schrot	(30 %)
Mais-Quellmehl	(24,1%)
Fisch-Mehl	(15 %)
Weizen-Kleie	(11 %)
Soja-Öl raffiniert	(6,5 %)
Luzerngrünmehl	(4 %)
Preßhilfe	(3 %)
Sußmolkepulver	(2 %)
Futterzucker	(2 %)
Vitamine für Hunde	(1%)
Mineralfutter für Hunde	(1%)
Natriumcarbonat	(0,4 %)
Spurenelemente	

4.2 Ergebnisse

In den Tabellen 2 bis 5 findet man in der ersten Spalte nach der Nummer des jeweiligen Hundes die Zahlen 00, 0, 1, 6 bzw. 24.

Diese geben den Zeitraum vor bzw. nach der intramuskulären Injektion an, in dem Blut entommen wurde.

Im einzelnen bedeutet das:

- 1/00 Blutentnahme bei Hund Nr. 1 24 Stunden vor Injektion
- 1/ 0 Entnahme 1 Stunde vor Injektion
- 1/ 1 Entnahme 1 Stunde nach Injektion
- 1/ 6 Entnahme 6 Stunden nach Injektion
- 1/24 Blutentnahme 24 Stunden nach Injektion.

Die Tabellen 6 - 9 geben das statistische Mittel ($\bar{x}$) Die Streuung um den Mittelwert oder Standardabweichung (s) und den Bereich (range) aller ermittelten Werte vor und nach Injektion wieder.

4.3 Ergebnisse nach Injektion von physiologischer NaCl 0,9%

Bei der GOT zeigte sich eine Senkung der Werte um etwa die Hälfte.

Die GPT blieb bis auf den etwas höheren Ausgangswert konstant.

Die GLDH fiel von hohen Anfangswerten abgesehen, deren Herkunft nicht geklärt werden konnte, ebenfalls um die Hälfte ab.

Die CK zeigt ein uneinheitliches Bild der Werte. Auch hier ist jedoch eine deutliche Senkung der Enzymaktivitäten abzulesen.

Die LDH fällt ebenfalls nach der Injektion auffallend ab, liegt aber selbst nach 24 Stunden noch über dem Ausgangswert.

Die α -HBDH zeigt wiederum unterschiedliche Werte und fällt insgesamt stark ab.

Die Mittelwert-Statistik der gesamten NaCl-Gruppe unterstreicht das Obengesagte.

Tabelle 2

Lfd.Nr.	GOT U/l	GPT U/l	GLDH U/l	CK U/l	LDH U/l	α -HBDH U/l	Bemerk.
1/00	36,0 36,6	26 25	52,5 54,1	231 231	2860 2960	427 437	
2/00	19,5 21,5	74 70	41,0 46,1	116 118	670 760	165 155	
3/00	31,8 32,5	50 47	45,8 48,6	242 240	1620 2390	320 320	
4/00	44,5 45,0	29 26	58,9 60,4	268 278	2390 2670	398 427	
5/00	50,5 47,0	33 33	57,6 58,1	270 266	2670 2960	437 417	
1/0	35,2 34,5	25 21	37,3 37,5	170 185	2580 2580	340 340	
2/0	43,5 42,3	73 75	68,6 69,1	266 254	2580 2390	427 380	
3/0	49,1 49,6	41 37	45,6 47,6	340 336	3820 3860	437 456	
4/0	18,2 16,1	22 21	11,2 10,7	55 57	315 363	29 29	

Tabelle 2

(Fortsetzung)

Enzymmuster physiol. NaCl

Lfd.Nr.	GOT U/l	GPT U/l	GLDH U/l	CK U/l	LDH U/l	α -HBDH U/l	Bemerk.
5/0	13,5 13,2	28 27	8,9 9,5	33 35	248 267	19 29	
1/1	16,0 16,3	22 21	7,2 7,0	42 45	334 286	29 39	
2/1	9,6 11,1	69 68	20,4 19,6	22 23	134 115	10 10	
3/1	18,6 16,7	39 39	8,4 8,1	42 47	95 95	29 29	
4/1	17,8 12,3	23 21	6,1 6,3	24 22	76 74	19 19	
5/1	13,2 12,7	27 26	5,3 5,2	29 31	134 115	78 87	
1/6	12,9 12,7	21 22	3,4 5,3	31 33	67 86	19 29	
2/6	25,7 25,2	69 72	39,7 40,4	126 144	1097 1126.	194 194	
3/6	17,4 17,1	36 37	6,5 6,9	59 57	95 98	29	

Tabelle 2 (Fortsetzung)

Lfd.Nr.	GOT U/l	GPT U/l	GLDH U/l	CK U/l	LDH U/l	α -HBDH U/l	Bemerk.
4/6	27,5 28,2	20 24	22,4 22,4	152 150	1069 1085	175 194	
5/6	20,5 24,3	36 29	14,5 14,1	100 91	229 236	97 78	
1/24	22,0 19,4	25 23	20,5 18,4	66 88	572 580	68 97	
2/24	9,1 9,0	61 56	13,4 15,7	17 21	67 75	19 19	
3/24	32,9 28,8	58 57	35,4 35,5	49 46	286 267	78 68	
4/24	12,9 11,3	23 22	6,2 6,4	27 28	137 142	29 19	
5/24	12,4 11,9	20 26	6,1 6,8	32 34	137 126	29 29	

Tabelle 2 Enzymmuster vor und nach Injektion von physiologischer NaCl 0,9%

4.4 Ergebnisse nach Injektion von Chloramphenicol, 20%ig .

Die GOT steigt 1 Stunde nach Injektion signifikant an und erreicht nach 6 Stunden ihren höchsten Wert, um nach 24 Stunden zum Einstundenwert zurückzukehren.

Die GPT zeigt über den gesamten Zeitraum der Untersuchung einen leichten Anstieg.

Die GLDH läßt nach 6 Stunden einen kurzfristigen Anstieg erkennen, der nach 24 Stunden den Ausgangswert wieder erreicht.

Die CK steigt schon 1 Stunde nach Injektion stark an und erreicht nach 6 Stunden ihre höchsten Werte. Nach 24 Stunden ist der Ausgangswert noch nicht wieder erreicht.

Die LDH hat ihre höchste Aktivitätszunahme nach 6 Stunden, erreicht aber nach 24 Stunden nicht den Anfangswert.

Ebenso verhält sich die α -HBDH. Sie zeigt ebenfalls nach 6 Stunden ein deutliches Maximum.

4.5 Ergebnisse nach Injektion von Catosal.

Bei dem Medikament Catosal handelt es sich um eine 10 %ige Lösung einer organischen Phosphorverbindung mit Zusatz von Vitamin B 12 zur Anregung des Stoffwechsels.

In dieser Versuchsgruppe zeigen die Enzyme GOT, GPT und GLDH eine leicht abnehmende Tendenz, während CK, LDH und α -HBDH eine nicht signifikante, leichte Enzym-

Lfd. Nr.	GOT U/l	GPT U/l	GLDH U/l	CK U/l	LDH U/l	α - HBDH U/l	Bemerk.
1/00	23 21	35 36	6,5 6,7	64 60	44 46	19,2 18,8	
2/00	13 11	20 16	4,8 4,8	29 29	48 46	16 17	
3/00	9 9	22 23	3,2 3,5	26	85 87	34 31	bei CK nur 1 Wert
4/00	14 15	25 24	7,1 8,1	20 18	45 46	9 10	
1/0	16 15	34 32	5,8 5,9	27 31	42 37	13,7 19,9	
2/0	10 10	16 13	4,9 5,3	15 17	50 52	16 19	
3/0	8 9	23 21	4,1 4,3	17 19	65 67	17 24	
4/0	14 15	24 24	5,7 5,5	19 16	63 56	10 12	

Tabelle 3 (Fortsetzung) Enzymmuster Chloramphenicol

Lfd. Nr.	GOT U/l	GPT U/l	GLDH U/l	CK U/l	LDH U/l	α- HBDH U/l	Bemerk.
1/1	33 27	40 43	6,8 6,9	421 420	93 126	37 30	
2/1	11 12	13 14	3,9 3,9	35 38	67 61	21 21	
3/1	55 57	22 23	3,4 3,3	636 633	147 151	39 36	
4/1	73 75	29 33	8,8 9,0	805 809	130 129	32 34	
1/6	100 96	48 44	7,5 7,2	950 970	100 107	36 33	
2/6	22 21	19 16	4,2 4,2	145 145	63 65	25 23	
3/6	124 126	33 40	4,8 5,7	1370 1370	218 212	52 45	
4/6	129 126	35 38	9,2 10,0	2800 2840	165 166	47 45	

Tabelle 3 (Fortsetzung)

Lfd. Nr.	GOT	GPT	GLDH	CK	LDH	a- HBDH	Bemerk.
1/24	59 58	46 44	6,2 6,5	398 367	117 85	27 34	
2/24	16 16	17 15	3,9 3,8	65 59	60 59 8	17 22	
3/24	32 31	35 34	2,3 2,3	137 130	81 74	23 22	
4/24	76 78	46 49	10,1 9,8	780 778	146 151	23 19	

Tabelle 3 Enzymmuster vor und nach Injektion von Chloramphenicol 20 %ig

Tabelle 4 Enzymmuster vor und nach Injektion von ADE - Vitamin

Lfd.Nr.	GOT U/l	GPT U/l	GLDH U/l	CK U/l	LDH U/l	α-HBDH U/l	Bemerk.
1/00	11 14	35 30	8 7,8	17 17	43 46	15 13	
2/00	9 10	35 36	10 10,5	20 16	62 79	16 13	
3/00	7 7	41 37	8,1 8,1	13 11	30 37	10 8	
4/00	8 9	32 40	5,3 5,0	15 16	43 37	16 19	
5/00	13 12	40 38	4,5 5,7	17 19	43 54	23 21	
1/0	16 16	44 47	19,6 19,6	17 16	38 32	18	bei α-HBDH nur 1 Wert
2/0	17 17	33 36	11,4 11,6	22 25	130 106	31 28	
3/0	13 13	42 40	12,0 11,8	12 14	54 50	32 21	
4/0	8 8	30 32	4,8 5,5	21 16	111 89	45 39	

Lfd.Nr.	GOT U/l	GPT U/l	GLDH U/l	CK U/l	LDH U/l	α-HBDH U/l	Bemerk.
5/0	12 9	33 32	5,2 4,7	18 16	107 122	52 58	
1/1	15 15	45 33	21,6 16,9	21 14	45 41	16 19	
2/1	17 18	33 34	11,3 10,9	20 28	137 139	26 31	
3/1	14 15	44 40	12,6 12,9	15 16	59 49	24 17	
4/1	9 10	35 30	5,4 6,0	19 22	94 99	27 24	
5/1	11 11	36 32	5,7 6,1	21 19	100 100	35 33	
1/6	13 12	45 45	15,4 13,7	26 26	59 57	15 22	
2/6	16 17	36 36	10,4 11,4	17 20	101 107	22 25	
3/6	13 13	47 46	13,1 11,5	17 17	59 52	26 21	

Tabelle 4

(Fortsetzung)

Lfd.Nr.	GOT U/l	GPT U/l	GLDH U/l	CK U/l	LDH U/l	α -HBDH U/l	Bemerk.
4/6	10 10	36 39	6,1 5,7	24 24	71 76	26 25	
5/6	17 15	38 33	15,7 16,0	41 42	140 110	58 56	
1/24	15 12	41 37	9,7 10,6	16 17	45 27	14	bei α -HBDH nur 1 Wert
2/24	11 12	35 38	11,2 10,7	19 15	124 97	29 26	
3/24	10 9	61 67	11,6 8,1	15 13	39 45	17	bei α -HBDH nur 1 Wert
4/24	19 18	38 31	3,9 3,7	19 16	101 74	35 30	
5/24	13 12	34 35	11,4 11,3	19 19	72 68	33 30	

Tabelle 4

Enzymmuster vor und nach Injektion von ADE - Vitamin oleosum

Tabelle 5 Enzymmuster vor und nach Infektion von Catosal

Lfd. Nr.	GOT U/l	GPT U/L	GLDH U/l	CK U/l	LDH U/l	α - HBDH U/l	Bemerk.
1/00	13 9	43 39	5,9 5,3	14 15	46 43	12 12	
2/00	11 12	39 37	4,4 4,6	14 15	37 43	17 13	
3/00	7 8	32 36	10 10	15 16	45 41	12 13	
4/00	14 13	103 103	22,5 24,1	17 14	70 73	8 9	
1/0	8 8	34 40	5,0 4,5	15 12	54 60	12 15	
2/0	10 11	39 39	4,0 6,1	13 15	36 35	13 11	
3/0	9 9	34 35	9,0 9,3	12 13	50 49	25 20	
4/0	9 13	75 76	6,5 6,2	13 15	71 80	9 10	

Tabelle 5 (Fortsetzung) Enzymmuster Catosal

Lfd. Nr.	GOT U/l	GPT U/l	GLDH U/l	CK U/l	LDH U/l	α- HBDH U/l	Bemerk.
1/1	8 9	34 34	4,2 4,5	15 13	62 60	17 13	
2/1	10 11	37 37	8,1 7,8	16 16	44 44	25 26	
3/1	8 10	34 35	8,4 8,2	18 16	38 34	13 14	
4/1	9 10	78 79	7,3 8,2	18 18	82 80	26 25	
1/6	9 ₉	33 32	5,4 5,3	19 20	73 82	24 27	
2/6	6 7	28 27	7,4 6,8	13 13	52 47	10 13	
3/6	7 8	32 33	9,3 9,8	15 18	46 47	12 11	
4/6	10 11	76 74	7,2 7,6	14 16	70 69	25 23	

Tabelle 5 (Fortsetzung)

Lfd. Nr.	GOT U/l	GPT U/l	GLDH U/l	CK U/l	LDH U/l	α -HBDH U/l	Bemerk.
1/24	8 10	26 26	4,5 4,8	23 20	57 60	18 17	
2/24	8 9	30 29	6,0 7,2	17 16	41 47	8 9	
3/24	6 8	39 35	8,9 9,7	12 17	48 54	11 10	
4/24	9 9	64 65	5,8 7,0	14 12	80 74	13 13	

Tabelle 5 Enzymmuster vor und nach Injektion von Catosal

	GCT U/l	GPT U/l	GLDH U/l	CK U/l	LDH U/l	α -HBDH U/l
00	36,5	41,3	52,3	226	2195	350,3
0	31,5	37	34,6	173,1	1900	248,6
1	14,4	35,5	9,4	32,7	145,8	34,9
6	21,2	36,6	17,6	94,3	518,8	103,8
24	17	37,1	16,4	40,8	238,9	45,5
00	10,5	18,3	6,6	59,9	873	109,5
0	14,9	20,6	23,7	122,9	1469	194,8
1	3	18,6	5,7	10,2	89,7	26,7
6	5,8	19	13,6	47,6	498,7	77,6
24	8,5	18,1	11,3	22,1	191,4	29,1
00	19,5 - 50,5	25 - 74	41 - 60,4	116 - 278	670 - 2960	155 - 437
0	13,2 - 49,6	21 - 75	8,9 - 69,1	33 - 336	248 - 3860	19 - 456
1	9,6 - 18,6	21 - 69	5,2 - 20,4	22 - 47	76 - 334	10 - 87
6	17,1 - 28,2	21 - 72	6,5 - 40,4	31 - 152	67 - 1126	19 - 194
24	9 - 32,9	20 - 61	6,1 - 35,5	17 - 88	67 - 580	19 - 97

Tabelle 6 Mittelwert, Streuung und range der Enzymmuster vor und nach Infektion von physiologischer NaCl 0,9% (N = 5)

	GOT U/l	GPT U/l	GLDH U/l	CK U/l	LDH U/l	α -HBDH U/l
$\bar{x}$						
00	14,4	25,1	5,6	35,1	55,9	19,4
0	12,1	23,4	5,2	20,1	54	16,5
1	42,9	27,1	5,8	474,6	113	31,3
6	93	34,1	6,6	1323	137	38,3
24	45,8	35,8	5,6	339,3	96,6	23,4
00	5,2	7	1,8	18,9	18,6	9
0	3,2	7,1	0,7	5,7	10,9	4,5
1	25,6	11,2	2,4	307,5	34,9	6,9
6	45,9	11,3	2,2	1037	61,8	10,7
24	25,2	13,3	3,1	299,9	36,8	5,2
00	9 - 23	16 - 36	3,2 - 8,1	18 - 64	44 - 87	9 - 34
0	8 - 16	13 - 34	4,1 - 5,9	16 - 31	37 - 67	10 - 24
1	11 - 75	13 - 43	3,3 - 9,0	35 - 809	61 - 151	21 - 36
6	21 - 129	16 - 48	4,2 - 10	145 - 2840	63 - 218	23 - 52
24	16 - 87	15 - 49	2,3 - 10,1	59 - 780	59 - 151	19 - 34

Tabelle 7 Mittelwert, Streuung und range der Enzymmuster vor und nach Injektion von Chloramphenicol (N = 5)

		GOT U/l	GPT U/l	GLDH U/l	CK U/l	LDH U/l	α -HBDH U/l
$\bar{x}$	00	10	36,4	7,3	16,1	47,4	26,8
	0	12,9	36,9	10,6	17,7	83,9	29,6
	1	13,5	36,2	10,9	19,5	86,3	25,2
	6	13,6	40,1	11,9	25,4	83,2	36
	24	13,1	41,7	9,2	16,8	69,2	15,4
S	00	2,4	3,6	2,1	2,6	14,3	7,5
	0	3,6	5,9	5,7	3,9	36,8	14,8
	1	3,1	5,1	5,4	4	36,3	6,6
	6	2,6	5,1	3,7	9,2	29,6	13,6
	24	3,2	12,1	3	2,2	31,1	4,7
r	00	7 - 14	30 - 40	4,5 - 10,5	11 - 20	30 - 79	14 - 35
	0	8 - 17	32 - 44	4,7 - 19,6	12 - 25	32 - 130	15 - 58
	1	9 - 18	30 - 45	5,4 - 21,6	15 - 28	41 - 139	16 - 35
	6	12 - 17	33 - 47	5,7 - 16	17 - 42	52 - 140	18 - 58
	24	9 - 19	31 - 67	3,7 - 11,6	13 - 19	27 - 124	13 - 23

Tabelle 8 Mittelwert, Streuung und range der Enzymmuster vor und nach Injektion von ADE-Vitaminoleosum (N = 5)

	GOT U/l	GPT U/l	GLDH U/l	CK U/l	LDH U/l	α -HBDH U/l
$\bar{x}$						
00	10,9	54	10,8	15	49,8	12
0	9,6	46,5	6,3	13,5	54,4	14,4
1	9,4	46	7,1	16,3	55,5	19,9
6	8,4	41,9	7,4	16	60,8	18,1
24	8,4	39,3	6,7	16,4	57,6	12,4
S						
00	2,6	30,4	8	1,1	13,7	2,7
0	1,7	18,1	1,9	1,3	15,7	5,5
1	1,1	20,1	1,7	1,8	18,5	6,2
6	1,7	20,6	1,6	2,7	14,3	7,2
24	1,2	16,2	1,8	3,8	13,5	3,6
$\bar{x}$						
00	7 - 14	32 - 103	4,4 - 24,1	14 - 17	37 - 73	8 - 17
0	8 - 13	34 - 76	4 - 9	12 - 15	35 - 80	9 - 25
1	8 - 11	34 - 79	4,2 - 8,4	13 - 18	34 - 82	13 - 26
6	6 - 11	27 - 76	5,3 - 9,8	13 - 20	46 - 82	10 - 27
24	8 - 10	26 - 65	4,5 - 9,7	12 - 23	41 - 80	8 - 18

Tabelle 9 Mittelwert, Streuung und range der Enzymmuster vor und nach Injektion von Catosal (N = 4)

aktivitätszunahme erkennen lassen.

Dieser Trend läßt sich auch aus der Mittelwertstatistik der Tabelle 8 ablesen.

4.6 Ergebnisse nach Injektion von Vitamin ADE oleosum

Alle untersuchten Enzyme mit Ausnahme der LDH zeigen eine geringgradige Zunahme der Enzymaktivität bis zum 6Stundenwert, danach fallen sie alle gegen den Ausgangswert hin ab. Die LDH dagegen weist bis zum 6Stundenwert eine signifikante Zunahme auf, der Ausgangswert wird auch nach 24 Stunden nicht oder nur annähernd erreicht.

4.7 Diskussion der Ergebnisse

Nachdem heute die Enzymdiagnostik auch in der Tiermedizin und vorallem in der Versuchstierkunde einen nicht mehr wegzudenkenden diagnostischen Wert besitzt, muß die Frage abgeklärt werden, ob das muskelspezifische Enzymmuster durch den Injektionsstreß und/oder durch Injektion von verschiedenartigen Pharmaca wesentlich beeinflußt wird.

Aus diesem Grunde wurden bei 4 Gruppen zu je 5 bzw. 4 Hunden die Enzyme GOT, GPT, GLDH, CK, LDH und α -HBDH vor und nach intramuskulärer Injektion von je 5 ccm physiologischer NaCl, 0,9%ig, Chloramphenicol, 20%ig, Catosal, 10%ig und einem ADE-Vitamin untersucht. Es sollte, wenn möglich, nachgewiesen werden, ob eine potentielle Enzymaktivitätszunahme allein durch eine mechanische Schädigung des Muskelgewebes oder aber

auch durch das verabfolgte Medikament selbst hervorgerufen wird.

In der Versuchsgruppe der mit NaCl behandelten Tiere konnte bei keinem Enzym, vor allem aber bei der beim Menschen schnell reagierenden CK kein Anstieg der Aktivitäten gefunden werden(9)

Eine Zunahme der Aktivitäten der Enzyme aufgrund des Injektionstraumas scheint somit zumindestens bei der untersuchten Hunderasse auszuschließen. Es wird sogar im Gegenteil der Eindruck gewonnen, als ob sich nach Injektion von NaCl eine leichte Abnahme der Enzymaktivitäten nachweisen läßt. Ein Verdünnungseffekt scheidet hierbei aus, da die injizierte Menge im Verhältnis zum Gesamtblutvolumen zu gering war.

Nach Injektion von Chloramphenicol werden die mit Abstand auffälligsten Befunde erhoben.

Die CK zeigt hier den deutlichsten Anstieg aller Pharmaca nach einer Stunde und noch stärker nach sechs Stunden, während der Quotient aus GOT/GPT in dieser Gruppe zwischen 0,55 und 2,7 liegt.

Der De Ritis- Quotient unter 0,7 weist auf eine zumindest leichte Fettleber hin. Der erhebliche Anstieg der CK nach Injektion von Chloramphenicol muß als direkte Beeinflussung des injizierten Pharmacons auf das umgebende Muskelgewebe gewertet werden. Hier ist daran zu denken, daß es in unmittelbarer Umgebung der Injektionsstelle zu einer Zellnekrose kommt.

Der recht rasche Abfall von GOT und CK - Werten nach 24 Stunden zeigt die schnelle Resorption des verabreichten Medikaments aus dem Gewebe.

Dieses Ergebnis, vergleichbar der intramuskulären Injektion von Valium bei Menschen, muß der Kliniker bei Enzymuntersuchungen an Hunden unbedingt berücksichtigen, um aus falsch positiven Enzymogrammen keine diagnostischen Schlüsse zu ziehen. (16).

Auch nach Behandlung mit Vitamin ADE zeigt die CK nach 6 Stunden einen deutlichen Anstieg, so daß auch hier eine direkte Beeinflussung des Pharmakons auf das Muskelgewebe diskutiert werden muß. Der leichte Anstieg der GPT und der LDH legt die Vermutung nahe, daß eine zumindest passagere Belastung der Leber anzunehmen ist. Eine differenzierte Aussage über den Einfluß von Medikamenten auf den Leberstoffwechsel ist jedoch nicht Gegenstand dieser Arbeit und müßte in umfangreicheren Untersuchungen abgeklärt werden.

Die Enzyme LDH und α -HBDH zeigen bei allen Versuchen mit Ausnahme der NaCl-Gruppe, wobei hier für die hohen Ausgangswerte keine Erklärung gefunden werden konnte, einen geringgradigen Aktivitätsanstieg nach einer bzw. sechs Stunden. Sie kehren nach 24 Stunden zur Norm zurück. Sie liefern damit neben der CK die zuverlässigste Aussage, daß nach i.m.-Injektion von Pharmaka ein Anstieg der muskelspezifischen Enzyme nachweisbar ist.

Zieht man zusätzlich noch den Quotienten CK/GPT mit in Betracht, so rundet sich das Bild vorallem nach Injektion von Chloramphenicol dahingehend ab, daß die Ursachen der Aktivitätserhöhungen in der Verteilung des Medikaments im Skelettmuskel zu suchen sind.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Das Thema der vorliegenden Arbeit war die Untersuchung der Aktivitätsveränderungen muskelspezifischer Enzyme nach intramuskulärer Injektion von Pharmaka bei Hunden der Beagle-Rasse.

Zu den Experimenten wurden für die Medikamentenbelastung 18, für die Normwerterstellung 46 Tiere einer einheitlichen Beagle-Zucht herangezogen.

Die Blutentnahme aus der vena jugularis erfolgte 24 und 1 Stunde vor bzw. 1,6 und 24 Stunden nach Injektion.

Bei den Vorversuchen mit physiologischer NaCl konnte keine traumatisch bedingte Aktivitätserhöhung nachgewiesen werden.

Die auffälligsten Zunahmen der Enzymaktivitäten wurden nach Injektion von Chloramphenicol gemessen. Hier waren es vor allem die Enzyme CK, GOT, LDH und α -HBDH, die deutliche Aktivitätszunahmen zeigten.

Geringere aber dennoch deutlich höhere Enzymaktivitäten wurden nach intramuskulärer Injektion des Vitamins ADE oleosum gefunden.

Die mit Catosal behandelten Probanden zeigten lediglich bei der LDH und α -HBDH eine leichte Erhöhung.

Die gefundenen Enzymzunahmen nach Injektion verschiedener Pharmaka sind als Ausdruck der Beeinflussung des Medikamentes selbst auf das Muskelgewebe und nicht als Ausdruck des Injektionsstresses zu werten.

Das Gesamtergebnis zeigt, daß neben der bei Muskelschäden rasch reagierenden CK auch die LDH und die α -HBDH brauchbare Parameter darstellen, um im Zweifelsfalle differential-diagnostisch interpretieren zu können.

Die Transaminasen GOT und GPT sind bei der Interpretation von Enzymaktivitäten nach intramuskulärer Injektion von Pharmaca von sekundärer Bedeutung. Das gleiche gilt für die GLDH. Differentialdiagnostisch kann von Interesse sein, ob eine Aktivitätserhöhung der letztgenannten Enzyme als passagere Leberschädigung zu werten ist.

Summary

Subject of the present study was to determine the change of muscle - specific enzymes in connection with the intramuscular delivering of medicaments to dogs.

For this tests 56 Beagles were used.

The serum - activities of GOT, GPT, CK, LDH, α - HBDH and GLDH were determined after one, six, twelve and 24 hours.

The used medicaments were ADE (vitamine), Leukomycin (Chloramphenicol) and Catosal (Roborans).

The most sudden and intensive reaction of all enzymes was to be find at Leukomycin, who 's maximum was reached after six hours.

The increase of enzymatic activities after using ADE and CATOSAL was not so strong than of Leukomycin.

The enzymes CK, LDH, and α -HBDH showed a significant reaction, while the rest reacted much more moderatly.

The exploitation of all these experiments shows that the musculo- skeletal lesions are the reaction of the medicaments theirselves and not the reaction of the itramuscular delivering.

Literaturverzeichnis

- 1 Abel, H.H. u. B. Schneider Einige Hormonwerte des Blutes
für den Hundezuchtstamm Erack :
Beagle (Beagle, Erackwede) aus
Zeitschrift für Versuchstierkunde
15, (1973), Tab. 2 u. 3
- 2 Bergmeyer, H.U. Grundlagen der enzymatischen
Analyse
Verlag Chemie, Weinheim 1977
- 3 Buddecke, E. Grundriß der Biochemie
Walter de Gruyter & Co,
Berlin, 1971
- 4 Büttner, H.u. U.D. Stamm Qualitätskontrolle klinisch -
chemischer Untersuchung
Z. klin. Chemie u. klin. Biochem.
4,303-306, (1966)
- 5 Büttner, H. Statistische Qualitätskontrolle
in der klinischen Chemie
Z. klin. Chemie u. Biochem.
5; 41-96 (1967)
- 6 Deutsche Veterinärmedizin.
Gesellschaft Arbeitswerte in der Laboratoriums-
diagnostik
H. Marseille, München, 1976
- 7 Eberhagen, D. Klinische Chemie u. Hämatologie
Urban & Schwarzenberg, München
1970

- 8 Heller, M. Die Veränderung Muskelspezifischer Enzyme im Zusammenhang mit der intramuskulären Verabreichung von Medikamenten bei Tieren
Vet. med. Diss., München 1973
- 9 International Federation of Clinical Chemistry Provisional Recommendation on Quality Control in clinical Chemistry
J. Clin. Chem. Biochem. 15, 95 - 100 (1977)
- 10 Kommissionen für Enzymdiagnostik u. Standardisierung Standardisierung von Methoden zur Bestimmung von Enzymaktivitäten in biologischen Flüssigkeiten
Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für klinische Chemie.
Z. klin. Chemie u. klin. Biochem. 10, 182 - 192 (1972)
- 11 Kraft, H. Labormethoden der Veterinärmedizin
Terra Konstanz, 1964
- 12 Laudahn, G., E. Hartmann
E.M. Rosenfeld, H. Weyer
H.W. Futh Normalwerte der Serum-Transaminasen bei Verwendung substratoptimierter Testansätze zur Aktivitätsmessung
Klin. Wschr. 48, 838 - 847, (1970)
- 13 Richterich, R. Klinische Chemie, Theorie und Praxis
Karger, Basel, 1971
- 14 Rick, W. Klin. Chemie u. Mikroskopie
Springer, Berlin, 1976

15 Schmidt, E. u. F. W.

Kleine Enzykfibel

Schriftenreihe Diagnostika

Boehringer Mannheim, 1976

16 Thelen, U.

Untersuchungen über den Einfluß

körperlicher Belastung auf das

Verhalten der Enzymaktivitäten

im Serum

Med. Diss. Mannheim, 1973

17 Weiss, K.H.

Serumenzymbestimmungen zur

Diagnostik bestimmter Kälber-

krankheiten und ihre Anwendbar-

keit in der tierärztlichen Praxis

Vet. med. Diss. München 1976

Herrn Professor H. Kraft sage ich an dieser Stelle meinen ergebensten Dank für die Überlassung des Themas und die zahlreichen, tatkräftigen Unterstützungen bei der Durchführung der Arbeit, die es mir ermöglichten, die Dissertation neben der täglichen Routinearbeit zu erstellen.

Ferner danke ich Herrn Chefarzt Dr. med. Hilgenfeldt am Zentrallabor der Medizinisch-Technischen-Untersuchungsstelle am Klinikum der Bundesversicherungsanstalt für Angestellte in Bad Kissingen, für die Durchführung der Enzymtests und die freundlich gewährten Anregungen.

Weiterhin bedanke ich mich bei Frau K. Gassner, Besitzerin der WIGA' Versuchstierzuchtanstalt in Sulzfeld für die großzügige Bereitstellung des Tiermaterials.

LEBENS LAUF

Am 4. November 1944 wurde ich als Sohn des Lehrers und Hauptmanns Wilhelm Zink und seiner Ehefrau Else, geb. Bub in Bayreuth geboren.

Nach Besuch der dortigen Volksschule und der Oberrealschule legte ich im Gymnasium Gräfelfing vor München das Abitur 1968 ab.

Im Wintersemester 1968/69 begann ich das Studium der Tiermedizin an der Freien Universität Berlin und legte an der Ludwig-Maximilians Universität in München 1974 das Staatsexamen ab.

Seit Dezember 1975 betreue ich die Großtierpraxis bei Dr. Bernd Hahn, Saal a.d.Saale.

